FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

323

Année 1905

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 25 mai 1905, à 1 heure

Par PAUL RADIGUER

Né à Thurry-Harcourt, le 15 février 1877.
Externe des hôpitaux
Médaille de bronze de l'Assistance publique.

RÔLE

DES

TOXINES TUBERCULEUSES LOCALES

DANS LE PROCESSUS TUBERCULEUX

La tuberculose maladie d'intoxication surtout locale

ÉTUDE DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE

Président : M. CORNIL, *professeur*.
Juges : MM. DE LAPERSONNE, *professeur*
F. BEZANÇON, AUVRAY, } *agrégés*.

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1905

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen ..... M. DEBOVE.

Professeurs ..... MM.

Anatomie	POIRIER.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	R. BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	HUTINEL. BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils	SEGOND.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	DEJERINE.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	LANDOUZY. HAYEM. DIEULAFOY. DEBOVE.
Clinique des maladies des enfants	GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	LE DENTU. TERRIER. BERGER. RECLUS
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique d'accouchements	PINARD. BUDIN.
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON

Agrégés en exercice

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	DESGREZ.	LAUNOIS.	POTOCKI.
BALTHAZARD.	DUPRÉ.	LEGRY.	PROUST.
BRANCA.	DUVAL.	LEGUEU.	RÉNON.
BRINDEAU.	FAURE.	LEPAGE.	RICHAUD.
BEZANÇON.	GOSSET.	MACAIGNE.	RIEFFEL. *Chef des travaux anatomiques*
BROCA (ANDRÉ).	GOUGET.	MAILLARD.	TEISSIER.
CARNOT.	GUIART.	MARION.	THIROLOIX.
CLAUDE.	JEANSELME.	MAUCLAIRE.	VAQUEZ.
CUNÉO.	LABBÉ.	MÉRY.	WALLICH.
DEMELIN.	LANGLOIS.	MORESTIN.	

Secrétaire de la Faculté : M. GRISEZ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. le Dr Fernet, Membre de l'Académie de médecine.

M. le Dr Mosny (Ext. 1899-1900).

M. le Dr Aviragnet (Ext. 1899-1900).

M. le Dr Bazy (Ext. 1900-1901).

M. le Dr Huchard, Membre de l'Académie de médecine (Ext. 1901-1902).

M. le Dr Auclair (Ext. 1904-1905).

A MM. les Docteurs J. Renault, René Marie, E. Regnauld.

Hommage de notre profonde reconnaissance, pour tout l'intérêt qu'ils nous ont témoigné.

Que M. le Dr Huchard, dans le service duquel nous étions au moment où nous sommes tombé malade, reçoive l'expression de notre gratitude pour la très excellente affection et le grand intérêt qu'il n'a cessé de nous témoigner.

Que M. le Dr Auclair, qui n'a cessé de nous prodiguer ses soins avec un dévouement sans bornes, reçoive l'assurance de notre profonde reconnaissance ; pour aussi grande qu'elle soit, elle ne nous permettra jamais de nous acquitter envers lui ; qu'il nous permette de lui dédier cette œuvre qu'il a personnellement inspirée.

Nous adressons nos remerciements très reconnaissants, à M. le professeur Cornil, pour le grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre thèse.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/toxinestubercule0000vari

INTRODUCTION

Des exemples nombreux de tuberculose siégeant dans le poumon ou affectant d'autres organes, avec intégrité relativement parfaite de l'état général, ont été rapportés depuis longtemps, et, revenir sur ces faits dans l'unique intention d'en rappeler de nouveaux, serait une œuvre sinon inutile, tout au moins superflue. Qu'on se rassure, là n'est point notre but.

Mais constater des faits n'est pas suffisant : il faut essayer de les comprendre, chercher à en pénétrer la cause et à la faveur de cette pénétration, voir s'il n'en jaillira pas pour l'esprit une compréhension plus large et plus exacte des phénomènes et qui sait, la méthode qui nous permettra peut-être de résoudre le problème toujours obscur et toujours fuyant de la guérison spécifique de la maladie.

A cet égard, nulle doctrine n'est plus suggestive, nulle ne nous paraît appelée à jeter plus de lumière sur la nature intime de la tuberculose, que celle qui nous montre le rôle de l'intoxication locale dans la genèse des processus tuberculeux — expérimentalement parlant, scientifiquement même, pourrions-nous ajouter, cette doctrine est en grande partie l'œuvre de J. Auclair. Elle est née de ses travaux sur les poisons du bacille de Koch, consignés pour la première fois dans sa thèse inaugurale parue en 1897, elle s'est affirmée à nouveau dans les différents mémoires que cet auteur a publiés « sur la Dégénérescence caséeuse, la Pneu-

monie tuberculeuse, la Phtisie fibreuse ». Depuis l'époque où ces travaux ont vu le jour, de nouvelles recherches sur le même sujet, dues à plusieurs expérimentateurs, ont été publiées. Elles n'ont fait que corroborer la doctrine nouvelle et contribuer à l'asseoir sur les bases solides où son auteur l'avait édifiée.

C'est à répandre cette doctrine, en l'appuyant sinon de nouveaux faits expérimentaux, du moins de nouvelles preuves empruntées à l'observation clinique que sera consacré ce travail. Il comprendra deux parties : La première où seront consignées toutes les recherches expérimentales, montrant le rôle de l'intoxication locale dans le processus tuberculeux ; la seconde où nous nous efforcerons de montrer par l'étude attentive de toutes les localisations cliniques de la tuberculose, la part prépondérante que prend cette intoxication locale, véritable stigmate souvent indélébile, cachet spécifique des processus réactionnels du bacille de Koch.

PREMIÈRE PARTIE

IMPORTANCE DE L'INTOXICATION TUBERCULEUSE LOCALE JUGÉE PAR LES DONNÉES D'ORDRE EXPÉRIMENTAL

CHAPITRE PREMIER

Résultats fournis par l'étude des poisons locaux du bacille de Koch.

Tous ceux qu'intéresse l'étude de la tuberculose ont encore présente à l'esprit la communication de R. Koch au Congrès de Berlin de 1890 [1]. Le célèbre bactériologiste allemand qui avait découvert huit ans avant le germe spécifique de cette maladie, apportait au monde médical attentif et à l'humanité anxieuse le remède du redoutable fléau. Le temps, cette vraie pierre de touche de la valeur des faits, ne sanctionna pas toutes les conclusions du grand savant berlinois, et la tuberculine à l'essai resta un excellent réactif diagnostic et un remède incertain.

(1) R. Koch, Communications au Congrès de Berlin, *Sem. Médicale*, 1890, p. 417 ; 1891, p. 17-430.

Entre autre mérite cependant, la découverte de R. Koch eut celui d'appeler l'attention des bactériologistes et des médecins sur les poisons du bacille tuberculeux. C'était peu de temps après l'époque où Roux et Yersin venaient d'isoler les toxines de la diphtérie et Knüd Faber celles du germe tétanique ; et ces dernières toxines, appartenant au groupe des poisons solubles dans le milieu de culture, la méthode qui fut employée pour extraire les poisons du bacille tuberculeux, s'inspirant du même esprit que celui qui avait présidé aux recherches de Roux et Yersin et Knüd Faber, n'eut en vue que les toxines diffusibles ou solubles.

Mais en ce qui concerne la tuberculose, l'échec fut à peu près complet, la tuberculine de Koch, elle-même, ou les tuberculines préparées par des méthodes modifiées ne provoquaient chez les animaux injectés aucune des lésions spécifiques de l'infection tuberculeuse.

Bien des déceptions eussent sans doute été évitées si, avant de se livrer à toutes ces recherches, on eût soumis à un parallèle rigoureux la pathogénie des lésions caractéristiques de ces différentes maladies, aussi bien chez l'animal inoculé que chez l'homme ou l'animal devenu spontanément malade. On eût remarqué facilement, que la spécificité de l'intoxication tétanique et diphtérique se manifestait dans des points de l'organisme où n'avait pas pénétré le germe de la maladie : les poisons solubles réclamaient donc ici une part prépondérante dans les manifestations des deux maladies. Pour la tuberculose, au contraire, le bacille générateur accompagne toujours l'altération spécifique, et là seulement se trouve cette lésion où a cultivé et cultive encore le bacille. Dans ce dernier cas, on se trouve en défini-

tive en face d'un microbe, agissant surtout par lui-même et non par des produits sécrétés capables de diffuser au loin.

Dans le même temps qu'il publiait ses recherches sur la tuberculine, R. Koch nous faisait connaître la possibilité de produire du pus aseptique après inoculation aux animaux du bacille tuberculeux tué par la chaleur. Cette constatation, bien souvent vérifiée depuis, n'eût peut-être pas d'abord tout le retentissement qui aurait dû s'attacher à un fait de cette importance ; elle était la première révélation d'une vérité mise en pleine lumière à l'heure actuelle à savoir, que le poison spécifique de la tuberculose était intimement uni au germe de la maladie et ne diffusait ni dans les milieux de culture ni dans l'organisme.

L'impulsion créatrice était donnée et dans les années qui suivirent on se prit à étudier dans différents laboratoires l'action des bacilles tuberculeux morts. Prudden et Hodenpyl [1] en Amérique, injectant à des animaux des bacilles de Koch tués par la chaleur, reproduisaient des tubercules chez ces derniers, mais ne constatant point dans les lésions la dégénérescence caséeuse, ils en concluaient que cette altération était intimement liée à la vie du microbe. C'était là une erreur ; Straus et Gamaléia [2] reprenant des recherches analogues, montrèrent que les granulations ou les foyers tuberculeux obtenus expérimentalement par l'injection de bacilles morts, présentaient les réactions histologiques et les processus dégénératifs dus aux bacilles vivants. Grancher et

(1) Prudden et Hodenpyl, Studies on the action of dead bacteria in living body. *New-York med. journ.*, 6-20 juin 1891.

(2) Straus et Gamaleia, Contribution à l'étude du poison tuberculeux. *Arch. méd. exp. et anat. path.*, 1891, p. 105.

Ledoux-Lebard [1] vérifièrent ces expériences et donnèrent aux lésions ainsi provoquées le nom de *nécro-tuberculose.*

Ainsi s'affirmait de plus en plus, l'importance des poisons tuberculeux, adhérents aux germes microbiens et insolubles dans le milieu de culture.

Ce fut l'époque où J. Auclair [2] guidé à la fois par des considérations d'ordre chimique et biologique eut l'idée de chercher à extraire des bacilles de Koch les toxines supposées capables de déterminer les divers processus histologiques de la tuberculose.

Se fondant sur les constatations d'Hammerschlag [3] qui établissait la grande teneur en matière grasse (27 0/0) du corps des bacilles de Koch, J. Auclair fit agir sur des cultures de bacilles tuberculeux, chauffés à 100° pendant plusieurs minutes, différents agents chimiques, entre autres l'éther, le chloroforme, la benzine, le sulfure de carbone, et à l'aide de ces dissolvants il obtint des substances de nature cireuse, complètement insolubles dans l'eau, mais qui, en suspension dans ce liquide après trituration prolongée et injection aux animaux, produisait au point injecté le processus histologique dû au bacille de Koch. Poussant plus avant ses investigations, il étudia surtout les extraits éthéré et chloroformé, et comme ces études sont la base de tout ce que nous connaissons *sur les poisons, à détermina-*

(1) Grancher et Ledoux-Lebard, Tuberculose humaine et aviaire, action de la chaleur sur la fertilité et la virulence des bacilles tuberculeux. *Arch. méd. exp. et anat. path.*, janvier 1891.

(2) J. Auclair, Thèse Paris, 1897. *Revue de la tuberculose*, juillet 1898.

(3) Hammerschlag, Bacteriologisch, chemische Untersuchungen über Tuberkelbacillen-Sitzungs, *Ber. der. klin. Acad. Wissensch.*, Wien, 13 décembre 1888. *Centralblatt für klinische Medicin*, 1891, p. 1.

tion locale du bacille de Koch, elles méritent d'être analysées ici avec quelques détails.

Quand on injecte sous la peau du cobaye, du lapin, du chien..., l'extrait éthéré du bacille tuberculeux, éthérine, éthéro-bacilline, en se servant de la technique à laquelle nous venons de faire allusion, on observe, au point où a été déposé l'extrait, la formation d'une nodosité d'étendue variable, suivant la dose introduite et comprenant deux zones, l'une périphérique, surtout congestive, l'autre centrale d'ordre inflammatoire. Dans les jours qui suivent, si on compare attentivement l'évolution de la lésion avec celle qui résulte de l'inoculation du bacille de Koch, on note un parallélisme à peu près absolu, avec cette restriction cependant que la néoplasie tuberculeuse s'accompagne de réactions ganglionnaires de plus en plus nettes, tandis que la nodosité due à la toxine du bacille de Koch détermine du côté des ganglions un retentissement à peine appréciable qui ne tarde pas à s'effacer. La petite tumeur d'origine toxique aboutit ordinairement à la formation d'un chancre avec son bourbillon central caséeux, tout comme la nodosité d'ordre infectieux. Les suites éloignées en sont évidemment différentes, l'une disparaît peu après que les poisons qui en étaient cause ont épuisé leurs effets, l'autre reste stationnaire ou s'accroît grâce à la pullulation sur place du bacille inoculé.

Si maintenant on vient à injecter dans les mêmes conditions l'extrait chloroformé, les réactions, toujours d'ordre local, sont très analogues à celles provoquées par l'extrait éthéré, mais la nodosité inflammatoire a moins de tendance à évoluer vers la formation d'un chancre, elle s'entoure au

contraire d'une gangue fibreuse et au lieu de la cicatrice légère qui suit la guérison de la néoplasie due à l'injection de l'éthérine, on obtient, comme ultime évolution de la néoplasie chloroformique, une cicatrice épaisse, froncée qui n'est pas sans analogie avec la chéloïde observée chez l'homme à la suite de longues suppurations d'adénites tuberculeuses ouvertes à la peau.

Au demeurant, nous trouvons déjà là une différenciation très nette des deux toxines tuberculeuses, *éthérine* et *chloroformine* ; la première méritant l'appellation de poison *caséifiant*, la seconde celui de poison *sclérosant*.

J. Auclair nota les mêmes réactions différentielles après injection de ces produits dans le péritoine, mais c'est surtout à la voie pulmonaire que s'est adressé l'auteur pour faire une étude complète des deux poisons extraits du bacille de Koch.

Les grandes discussions qui ont passionné le monde médical de 1860 à 1875, touchant la nature de la pneumonie caséeuse, sont à peu près éteintes aujourd'hui et la doctrine de l'unité de la tuberculose, grâce aux découvertes de Villemain, de Koch et aux travaux de Grancher et de Thaon, est définitivement fondée.

Mais à la suite de l'étude des infections secondaires dans le processus de la phtisie, un rajeunissement de la théorie de Reinhardt et de Virchow tendait à se faire jour sous une nouvelle forme. Sans doute la caséification de la pneumonie tuberculeuse restait bien l'œuvre du bacille de Koch, mais le stade avant-coureur de cette caséification, l'hépatisation fibrineuse, était mise sur le compte des microbes associés.

Poussant la conclusion à l'extrême, certains auteurs allaient même jusqu'à déclarer que le bacille tuberculeux à lui seul était incapable d'hépatisation. Un mémoire fondamental de J. Auclair, en 1898 [1], vint remettre la chose au point et démontrer que le bacille de Koch avait le privilège de se suffire à lui-même et pouvait revendiquer à son actif tous les processus de la pneumonie tuberculeuse, depuis sa première phase d'hépatisation fibrineuse jusqu'à celle de caséification. Il suffit pour s'en convaincre de se rapporter aux planches du mémoire publié par cet auteur. On verra qu'après 24 ou 36 heures d'action, l'éthérine en injection par la voie trachéale provoque chez les animaux une alvéolite fibrineuse, aussi nette que celle que l'on observe dans la pneumonie franche de l'homme. Est-ce à dire que dans la tuberculose pulmonaire on ne puisse trouver des infections surajoutées dues au pneumocoque ou à d'autres germes ? Telle n'a jamais été la pensée de l'auteur ; il reste seulement acquis que la pneumonie caséeuse à toutes ses phases peut être tributaire des poisons locaux des bacilles de Koch et cette constatation suffit pour assigner à ces poisons toute leur importance.

Si l'on se reporte au protocole des autopsies d'animaux morts après injections intra-trachéales de poisons éthérés de bacilles tuberculeux, on verra notée à côté de blocs de pneumonie, la formation de cavernes. C'est là une réponse péremptoire et contraire à l'opinion de ceux qui voudraient attribuer dans la désorganisation ultime des poumons chez

(1) J. Auclair, Recherches sur la pneumonie tuberculeuse. *Arch. de médecine expérimentale*, mai 1899.

les phtisiques un rôle prépondérant aux germes d'infection secondaire.

Cette doctrine des infections secondaires dans la tuberculose a du reste beaucoup perdu de son importance à l'heure où nous écrivons. Née des insuccès thérapeutiques de la tuberculine de Koch, elle n'a pour elle, ni les faits d'expérimentation, ni les observations cliniques bien conduites. Son grand inconvénient est de nous détourner du véritable chemin à parcourir et sous prétexte de combattre un ennemi incertain, douteux, imaginaire même, de retarder les assauts contre le primordial adversaire.

De même que la pneumonie caséeuse naît de l'injection dans le poumon de l'extrait éthéré du bacille tuberculeux, de même la phthisie fibreuse [1] naît à la suite de la pénétration dans le même organe de l'extrait chloroformé. Ici, dans les premiers jours qui suivent l'introduction du poison, les lésions d'hépatisation fibrineuse sont moins nettes et à l'infiltration leucocytaire des parois et des cavités alvéolaires, fait bientôt suite l'organisation fibreuse. Celle-ci est déjà très avancée après trois à quatre semaines, et dans la suite, cette sclérose s'accuse assez pour donner aux coupes histologiques, une image complètement adéquate à celle que l'on observe dans la phtisie fibreuse de l'homme : dilatation des alvéoles avec retour à l'état cubique ou cylindrique de leur épithélium, énormes cellules géantes dont le nombre des noyaux atteint le chiffre de 20 et au-delà, rien n'y manque.

(1) J. Auclair. Sclérose pulmonaire d'origine tuberculeuse. *Arch. de méd. expér.*, mars 1900.

Il n'est pas sans intérêt de remarquer que la formation de ces cellules géantes se rencontre uniquement à la suite de l'injection de l'extrait chloroformé du bacille de Koch ; l'auteur en effet ne les a jamais constatées dans la pneumonie caséeuse expérimentale due à l'éthéro-bacilline. Il y a là un fait d'observation dont l'interprétation nous échappe à l'heure actuelle ; peut-être pourrait-on seulement ajouter que l'extrait chloroformé, moins nocif et moins nécrosant que l'extrait éthéré, permet seul aux cellules de s'hypertrophier et d'arriver à la formation gigantesque.

On a beaucoup écrit sur la phtisie fibreuse ; et la classe des individus chez lesquels on la voit surtout se développer, a permis avec juste raison de la dénommer encore phtisie des arthritiques. On a supposé que chez ces malades le bacille trouvait plus de difficultés à se multiplier, ce qui est en partie exact, et que les tissus devaient leur résistance à la possibilité qui leur était donnée, d'opposer à l'envahissement de l'ennemi une barrière conjonctive. Les faits expérimentaux observés par J. Auclair ne permettent pas de se ranger complètement à cette interprétation. La sclérose tuberculeuse étant le résultat de l'action sur les tissus d'un poison spécial du bacille de Koch, ne saurait être regardée désormais comme une forme de résistance de ces tissus, vis-à-vis de la tuberculose. Il reste seulement acquis que chez certains sujets, et les arthritiques sont du nombre, le bacille de Koch se développe avec la faculté de sécréter surtout des toxines sclérosantes ; et si ces malades résistent mieux en général à la tuberculose, c'est moins parce qu'ils ont un mauvais terrain de culture pour le bacille, que parce que la condition humorale de leurs tissus amène ces bacil-

les à produire au lieu de la toxine dégénérative par excellence, le poison fibro-formateur.

Il n'est pas illogique non plus de supposer que le pouvoir sclérogène exalté de certaines variétés de bacilles tuberculeux leur a été transmis par leurs ascendants. Les lois de l'hérédité se vérifient tous les jours chez des êtres plus élevés, pourquoi n'existeraient-elles pas chez les infiniment petits ? Ce que le terrain peut faire vis-à-vis d'individualités, il le réalisera encore mieux, semble-t-il, dans la chaîne successive de ces individualités. Et ainsi envisagée, l'aptitude sclérogène immodérée du bacille de Koch nous apparaîtrait à la fois comme fonction du terrain sur lequel évolue ce bacille et comme fonction héréditaire de certaines variétés de bacilles.

Sans contester les faits de sclérose déterminés par certains poisons tuberculeux, quelques auteurs ont essayé de donner de cette sclérose une tout autre interprétation. H. Claude [1] inocule le bacille tuberculeux à un groupe de cobayes qu'il divise ensuite en deux parties : l'une représente les animaux témoins, l'autre ceux qui seront injectés avec de la lécithine. Les témoins meurent les premiers avec des lésions classiques de tuberculose ; les animaux traités vivent plus longtemps, les réactions tuberculeuses de leurs tissus accusent une sclérogénèse manifeste. L'auteur tire de cette expérience une double conclusion, la première c'est que la lécithine exalte la résistance des animaux à la tuberculose, la seconde c'est que la théorie de l'origine toxique de la sclérose tuberculeuse est ici en dé-

(1) H. Claude, *Revue de la Tuberculose*, décembre 1901, *Bulletin médical*, janvier 1902.

faut. Cette dernière étant due, d'après H. Claude, à ce fait, que les tissus rendus plus résistants ont réagi par la formation de tissu fibreux au lieu d'aboutir à la caséification.

« Que la lécithine exalte chez l'animal son pouvoir de résister à l'infection tuberculeuse », nous n'avons aucune raison particulière de ne pas accepter cette affirmation, mais nous ne voyons pas, au nom de quel principe, ces résultats peuvent infirmer la théorie vérifiée par les faits, de l'origine toxique de la sclérose tuberculeuse mise en avant par J. Auclair. Il est tout aussi légitime, de penser que la lécithine a créé chez les animaux traités un terrain favorable à la sécrétion par le bacille tuberculeux du poison sclérosant, que de supposer qu'elle leur a donné une résistance, qui les incite à réagir par la formation de tissus fibreux, lequel n'a même pas la propriété de les débarrasser de l'ennemi envahisseur. Pour que l'objection et l'interprétation d'H. Claude aient pu garder toute leur valeur, il eût fallu injecter aux animaux, non plus le bacille tuberculeux, mais son poison caséifiant ; et, si sous l'influence de la lécithine les lésions eussent évolué vers le sclérose, tandis que chez les témoins elles eussent revêtu les caractères de la dégénérescence caséeuse, à ce moment, mais à ce moment seulement, on eût pu conclure que la sclérose tuberculeuse était facteur de la résistance des tissus et non de l'action spécifique d'un poison approprié. Au demeurant, l'interprétation d'H. Claude ne fait que refléter l'opinion généralement admise sur la sclérose tuberculeuse, processus de guérison de cette maladie, et J. Auclair se basant sur les résultats de son expérimentation et de l'observation clinique, s'est élevé déjà avec force contre cette

manière de voir. Dans son mémoire sur la phtisie fibreuse [1] il écrit : « La sclérose est encore regardée aujourd'hui, comme le mode de guérison du tubercule. En clinique, c'est le but recherché par tous les thérapeutes ; en expérimentation, c'est le désir avoué de la majorité des chercheurs. Les animaux traités meurent-ils avec une tendance à la sclérose de leurs tubercules, on en conclut à la valeur quasi-spécifique du médicament. La solution définitive du problème ne saurait être ainsi posée. Etant donnée une lésion tuberculeuse, il n'est pas indifférent, au point de vue de l'avenir du malade, de la voir évoluer vers la caséification ou vers la sclérose. Mais pour être moins grave que la caséification, la sclérose n'en reste pas moins un processus tuberculeux ; et, dans ses formes extensives, l'évolution fibreuse de la tuberculose devient un danger d'autre sorte, mais tout aussi réel que la dégénérescence caséeuse. »

Depuis que ces lignes ont paru, d'autres faits d'expérimentation relatés par divers auteurs et que nous aurons à envisager plus loin, sont venus corroborer l'opinion que nous venons de citer. Et bien que la proposition suivante puisse heurter la doctrine généralement admise, nous n'hésitons pas à écrire que si par impossible on découvrait demain le moyen d'orienter vers l'organisation fibreuse toutes les réactions locales du bacille de Koch, le problème de l'atténuation de la gravité de la tuberculose aurait fait sans doute un grand pas, mais celui de sa guérison demeurerait toujours irrésolu.

Nous voilà, en apparence du moins, bien éloigné du sujet de notre mémoire. Nous allons y revenir en résumant dans la proposition suivante la pensée générale, maîtresse, qui se

(1) J. Auclair, *Arch. méd. exp.*, mars 1900.

dégage de l'œuvre de J. Auclair. La lésion capitale spécifique du bacille tuberculeux, c'est la néoplasie avec sa double évolution fibro-caséeuse (Grancher). Cette double tendance de la petite tumeur quel qu'en soit le siège, est l'œuvre d'une double toxine, l'extrait éthéré, caséifiant ; l'extrait chloroformé, sclérosant.

Les résultats obtenus par l'auteur du côté de la peau, du péritoine et surtout du poumon lui avaient permis de formuler la loi générale, il restait à déterminer si cette loi gardait son caractère d'universalité, quel que fut l'organe où s'exerçait l'activité des deux poisons. Cette nouvelle démonstration fut l'œuvre des travaux dont nous allons maintenant exposer les résultats.

P. Armand-Delille [1], injectant dans les centres nerveux et leurs enveloppes les poisons tuberculeux isolés par J. Auclair, note les réactions suivantes : Dans le cerveau, l'extrait éthéré amène la formation de tubercules avec dégénérescence caséeuse; l'extrait chloroformé, celle de tubercules évoluant vers l'organisation fibreuse. Nulles dans les premières tumeurs, les cellules géantes sont au contraire abondantes dans celles que provoque la toxine sclérosante.

Après injection dans les méninges, le même auteur voit survenir par l'action de l'éthéro-bacilline des plaques de méningite où domine le processus caséeux, tandis que sous l'action de la chloroformo-bacilline se forment de véritables anneaux scléreux.

Nous n'avons pas ici à rappeler les phénomènes cliniques observés à la suite de ces injections, mais nous ajouterons qu'en lisant les faits rapportés par P. Armand-Delille on

(1) P. Armand-Delille, Thèse Paris, 1903.

reste frappé de la ressemblance qui existe entre les lésions provoquées par les toxines tuberculeuses et celles que l'on observe chez l'homme dans les méningites ou les tubercules cérébraux dus aux bacilles de Koch, et cette constatation est une nouvelle preuve de l'importance primordiale,spécifique, de ces poisons dans la genèse des altérations dues à la tuberculose.

Il y a plus encore ; non seulement la toxine tuberculeuse dissoute par l'éther et le chloroforme ou encore par le xylol qui paraît résumer l'action dissolvante des deux premiers corps est capable de reproduire tous les processus tuberculeux locaux, mais ces processus leur sont uniquement imputables. Si comme l'avait fait précédemment J. Auclair et comme l'ont répété Borrel [1], P. Armand-Delille, on a soin de débarrasser entièrement les corps des bacilles de Koch de leur substance grasse, soit à l'aide de l'éther et du chloroforme employés successivement sur les mêmes échantillons, soit à l'aide du xylol, et qu'on injecte ensuite ces bacilles ainsi traités à des animaux, on ne reproduit plus aucune des lésions spécifiques de la tuberculose.

Si l'on veut bien considérer la grande volatilité des liquides auxquels on a habituellement recours pour extraire les cires ou matières grasses des bacilles tuberculeux, on comprendra qu'il peut être assez difficile de les débarrasser entièrement de ces substances, et cette particularité explique les légères réactions locales que sont encore capables de déterminer les germes tuberculeux traités successivement par l'éther et le chloroforme notamment. Quelques

(1) Borrel, Action de certains poisons bactériens et de la tuberculine sur le cobaye sain ou tuberculeux par inoculation sous-cutanée ou intra-cérébrale. *Société de Biologie*, 7 avril 1900.

manipulations pratiquées sur des cultures de bacilles de Koch à l'aide de ces deux dissolvants, suffisent à montrer combien devient lente, pénible la filtration sur papier buvard des dernières parties du mélange,et quand ces bacilles entièrement desséchés sont ensuite inoculés, ils gardent intimement mélangés à eux-mêmes des parcelles d'extrait abandonné par l'éther ou le chloroforme en s'évaporant : la preuve en est donnée par ce fait que ces réactions résiduelles sont de moins en moins sensibles au fur et à mesure que l'on pousse plus loin l'épuisement des bacilles par les dissolvants. Avec le xylol d'ailleurs, beaucoup moins volatil, et qui a la propriété de dissoudre la double toxine fibro-caséifiante, il est possible de débarrasser à peu près totalement les corps microbiens de leur enveloppe cireuse, seul agent de l'intoxication tuberculeuse locale. Et dans ces conditions, les bacilles inoculés ne présentent plus aucune des réactions spécifiques de la tuberculose.

Dans un article récent sur l'identité du bacille tuberculeux, Milian[1] a pu avancer que les bacilles de Koch, une fois dégraissés, gardaient encore leur toxine. Cette affirmation ne peut s'entendre que des toxines solubles proprement dites, lesquelles ne sont pas dissoutes par l'éther, le chloroforme ou le xylol ; à moins de supposer que la pensée de cet auteur ait été de refuser aux cires la valeur d'un poison, ce qui nous paraîtrait bien illogique. Comment en effet refuser le nom et la qualité de poison à des substances qui issues du bacille de la tuberculose ont

(1) Milian, Identité du bacille tuberculeux, *Rev. des hôp.*, janvier 1905.

seules la propriété de déterminer les lésoins vraiment spécifiques de cette maladie.

Oppenheim et Lœper [1] recherchant la destruction des capsules surrénales chez l'animal, dans le but de reproduire expérimentalement le syndrome addisonnien, ont injecté dans ces glandes les extraits caséifiant et sclérosant du bacille de Koch, préparés par J. Auclair. Leurs expériences ont pleinement réalisé le dessein que ces auteurs s'étaient proposé. Nous n'en retiendrons que les conclusions qui intéressent directement notre sujet : à savoir que l'injection de l'éthéro-bacilline a déterminé la dégénérescence caséeuse des glandes, la *caséose* totale ainsi qu'ils l'ont appelée, tandis que l'injection de la chloroformo-bacilline a provoqué une *sclérose* étendue de ces organes.

La voie rénale a été expérimentée d'abord par L. Bernard et Salomon [2] et ensuite par Salomon [3]. Si l'on veut bien se reporter à la thèse de ce dernier, on verra qu'il a pu reproduire des inflammations du rein ayant comme aboutissant la caséification, quand l'extrait éthéré était employé et la sclérose à la suite de l'usage de l'extrait chloroformé. Il y a dans le travail de Salomon une remarque que l'on trouve déjà nettement exprimée dans les mémoires de P. Armand-Delille, Oppenheim et Lœper et que J. Auclair avait faite antérieurement, c'est la propriété qu'a l'extrait éthéré ou caséifiant de produire des lésions plus extensives,moins localisées que celles qu'engendre l'extrait chloroformé ou sclérosant.

(1) Oppenheim et Loeper, *Arch. gén. de méd.*, mai 1903
(2) L. Bernard et Salomon, *Bull. Soc. Biol.*, 6 et 13 novembre 1903.
(3) Salomon, Thèse Paris, 1904.

Cette propriété d'extension plus grande de la lésion provoquée, unie au pouvoir nécrosant de l'extrait caséifiant explique sans doute, pour une grande part tout au moins, la rapidité d'évolution et la gravité des altérations caséeuses. A doses égales, l'éthérine est un poison qui désorganise plus profondément et dans une sphère plus étendue que ne le fait la chloroformine.

Courcoux et Ribadeau-Dumas [1], injectant dans le foie soit directement soit dans le système porte les extraits éthéré et chloroformé, reproduisent les lésions fibro-caséifiantes : provoquant dans le premier cas des lésions caséeuses, ils obtiennent dans le second la formation de tissu fibreux et de cellules géantes dont quelques-unes révèlent même une action toute spéciale du poison.

Tout récemment enfin, Darier et Roussy [2] ont communiqué au Congrès allemand de dermatologie les résultats obtenus du côté de la peau de certains animaux par l'injection de chloroformo-bacilline. Ils ont pu reproduire des tumeurs sarcoïdes ayant tous les caractères de certaines lésions tuberculeuses observées du côté de la peau chez l'homme. Ils ont aussi expérimenté l'extrait éthéré, mais à cause de ses propriétés nécrosantes, ce poison a paru moins se prêter au genre de lésions qu'ils se proposaient de déterminer.

Recherches initiatrices de J. Auclair, mémoires originaux et postérieurs de P. Armand-Delille, d'Oppenheim et Lœper,

(1) Courcoux et Ribadeau-Dumas, *Bull. Soc. Anat.*, juil. 1904 ; *Biol.*, déc. 1904.

(2) Darier et Roussy, Congrès de dermatologie de Berlin. *Presse médicale*, 1904, p. 622.

de Bernard et Salomon, de Courcoux et Ribadeau-Dumas, de Darier et Roussy, tous ces travaux en définitive ont eu pour résultat de démontrer l'universalité de la loi énoncée il y a dix ans par le premier de ces auteurs : *les lésions spécifiques et locales de la tuberculose sont le fait de poisons intimement adhérents aux corps microbiens. De ces poisons, l'un dissous par l'éther reproduit la caséification ; l'autre soluble dans le chloroforme, la sclérose tuberculeuse. Cela quel que soit l'organe où se manifeste leur activité.*

J. Auclair a désigné ces substances sous le nom de poisons locaux ou encore de poisons à détermination locale prédominante du bacille tuberculeux, voulant ainsi marquer le caractère primordial de leur action dégénérative et formatrice. C'est qu'en effet, l'état général des animaux inoculés resté à peu près parfait tant que les organes atteints par le poison n'ont été détruits que dans la limite compatible avec leur bon fonctionnement physiologique.

Il nous reste maintenant à étudier comment se comporte la tuberculose chez l'animal inoculé, chez l'homme, chez l'animal devenus spontanément tuberculeux. Au cours de cette étude nous avons, pour légitimer la seconde partie du titre donné à ce mémoire, à rechercher l'importance de l'intoxication locale dans l'ensemble du processus tuberculeux et, remontant de l'effet à sa source à montrer, ainsi que nous l'écrivions à la fin de notre introduction, comment le sceau spécifique et presque toujours indélébile de la tuberculose lui est donné par ces altérations locales, issues de l'action des poisons adhérents du bacille de Koch.

CHAPITRE II

Résultats fournis par l'étude des lésions tuberculeuses expérimentales.

Tous les auteurs, familiarisés avec les recherches qui concernent la tuberculose expérimentale, ont pu être frappés de l'importance prise par les lésions locales. Dans son livre « Sur l'immunité dans les maladies infectieuses », Metchnikoff [1] a écrit : « Dans les maladies provoquées par les champignons, comme les trichophyties et l'aspergillose, l'élément purement mécanique joue encore le rôle le plus important. Même quelques infections bactériennes accusent le même caractère. Ainsi il est incontestable que dans la tuberculose chronique chez le cobaye, le bacille de Koch amène une substitution des éléments tuberculeux aux tissus normaux, et ceci à tel point qu'il ne reste plus à la fin de la maladie que des traces de foie et de poumons normaux. L'animal meurt par défaut de ces organes dont le fonctionnement normal est devenu impossible. Chez le cobaye tuberculeux les phénomènes d'intoxication par les poisons bacillaires ne jouent qu'un rôle secondaire. » Les faits rappelés par Metchnikoff, nous paraissent rigoureusement vrais, il est seulement regrettable que ce savant ait méconnu le rôle de l'intoxication locale dans la production des lésions tuberculeuses, imputant ainsi ces dernières à l'action

(1) Metchnikoff, *De l'immunité dans les maladies infectieuses*, p. 4.

purement mécanique des microbes. Si les microbes en général et le bacille de Koch en particulier déterminent dans les tissus des désordres d'ordre mécanique, on ne saisit pas la raison d'après laquelle les germes des diverses maladies produisent des altérations variées. Dans cette éventualité, tous les microbes, au même titre, deviendraient de simples corps étrangers et les traces de la lutte entre ces microbes et les tissus qui cherchent à s'en débarrasser, devraient être les mêmes dans tous les cas. Les choses en réalité ne se passent pas ainsi et on peut dire que si chaque bactérie pathogène n'a pas sa formule cellulaire propre, elle a au moins sa formule inflammatoire spéciale, laquelle donne souvent à l'histologiste la possibilité de reconnaître la nature du microbe envahisseur même en dehors de sa propre constatation.

En ce qui concerne la tuberculose, et nous pourrions ajouter tous les microbes en général, le rôle de l'intoxication locale substitué à celui de leur action purement mécanique nous paraît amplement démontré. Nous n'avons point l'intention de revenir ici sur les poisons tuberculeux locaux dont l'étude vient d'être largement traitée dans la première partie de ce mémoire. Nous ajouterons seulement qu'en soumettant les corps microbiens de la fièvre typhoïde, de l'érésipèle, de l'infection purulente, de la blennorrhagie, de la diphtérie et de l'actinomycose à des manipulations analogues à celles qu'il avait employées pour le bacille tuberculeux, J. Auclair[1] a pu extraire des toxines à déter-

(1) J. Auclair, Recherches sur les poisons microbiens. Les poisons microbiens à détermination locale prédominante. *Arch. de méd. exp.*, novembre 1903.

mination locale et dont les réactions évolutives étaient respectivement adéquates à celles que provoquent les germes générateurs. Revenons maintenant aux lésions observées chez les animaux à la suite de l'inoculation du bacille de Koch. Quand on insère sous la peau du cobaye, lequel se prête merveilleusement à cette étude, le germe de la tuberculose, il s'écoule souvent plusieurs jours, même plusieurs semaines avant de constater la moindre réaction au point d'inoculation. Plus ou moins vite, selon le nombre et selon la virulence des germes déposés, une nodosité apparaît à ce niveau. Petite d'abord, elle grossit dans la suite en proportion de la pullulation des microbes et de la toxine à détermination locale qu'ils élaborent. Souvent elle s'abcède, s'ouvre à l'extérieur, laissant échapper un bourbillon caséeux ; un chancre d'étendue et de profondeur variables succède à la petite tumeur. La périphérie en est indurée, les bords décollés laissent échapper spontanément ou quand on les presse, un pus épais formé de leucocytes et de fragments de tissus dégénérés. A la faveur de la pullulation du bacille générateur, la toxine locale continue son œuvre. Déjà à cette période un nouvel élément est entré en scène, les ganglions lymphatiques afférents du territoire où a été pratiquée l'inoculation se sont tuméfiés grâce à l'arrivée des bacilles vecteurs de leurs toxines. D'abord durs, roulant sous le doigt à tel point qu'on les prendrait pour des grains de plomb enchâssés dans les tissus environnants, ils perdent généralement de leur consistance en augmentant de volume. L'infection bactérienne se poursuit affectant les ganglions plus profonds de l'abdomen et gagne le péritoine, notamment le grand épiploon à peu près toujours atteint

au moment de l'autopsie. A ce moment et souvent durant de longues semaines, en dehors du chancre tuberculeux et des ganglions correspondants tuméfiés, rien ne vient révéler à l'observateur la gravité de la maladie dont est frappé l'animal. Le cobaye mange, a peu ou pas de fièvre, garde son poids, sa vivacité, son apparence de santé. Mais il est aux prises avec une maladie qui ne lui pardonne jamais, et le bacille que nous avons laissé dans sa migration au niveau du péritoine et de ses ganglions continue sa route vers la rate, le foie et plus tardivement le poumon. Les désordres qu'il va créer dans ces organes seront plus ou moins rapides, plus ou moins étendus, on peut affirmer d'avance cependant qu'ils seront considérables. Ils dépassent presque toujours la mesure qu'aurait pu leur assigner l'expérimentateur s'initiant à ces sortes de recherches et quand une mort souvent précipitée, survenue après une longue période de santé relativement parfaite, livre l'animal à l'autopsie, on observe les lésions suivantes : en ouvrant l'abdomen, la première chose qui frappe c'est l'état du péritoine et surtout de l'épiploon. Rétracté à la partie supérieure de la cavité, allant sous forme de corde de la région du foie à celle de la rate, il ne garde plus aucun des attributs extérieurs que lui assignait son rôle de tablier étendu devant la masse intestinale. Mais ce qu'il a perdu en surface, il l'a amplement récupéré en volume ; il est bien devenu une corde épaisse, bourrée de masses caséo-fibreuses et là encore le bacille pathogène révèle l'activité de ses toxines locales.

Après l'épiploon le foie attire l'attention, il est le plus souvent hypertrophié, mais toujours très altéré ; tantôt ce sont d'infinies granulations du volume de la pointe à celui

d'une tête d'épingle qui tranchent par leur couleur jaune blanchâtre sur ce qui reste de la masse sombre du foie, normale en apparence. D'autres fois, et c'est surtout dans les formes à évolution lente qu'on l'observe, l'organe est à peu près complètement envahi par des masses jaunâtres, qui incitent l'expérimentateur à se demander comment la vie des derniers jours a été possible avec des altérations aussi étendues.

La rate,elle aussi,n'a pas été épargnée. Cachée à son état physiologique derrière la grosse tubérosité de l'estomac sous forme d'une languette de 2 centimètres de long sur 5 à 6 de large et 2 à 3 millimètres d'épaisseur,elle apparaît très augmentée de volume, proéminente dans l'abdomen et intimement fixée aux organes environnants par les feuillets péritonéaux ou les tractus partis de sa capsule infiltrée de tubercules. Son poids peut égaler quinze et vingt fois celui qu'elle présente à son état normal ; c'est suivant les cas une masse d'aspect rouge sombre, de consistance friable, pulpeuse, très vasculaire, parsemée d'une infinité de petites granulations, ou un bloc blanchâtre, blanc jaunâtre, dur, lardacé, presque exsangue. Mais que le bacille porteur de la toxine locale révèle sa présence par la granulation miliaire, le gros tubercule ou l'infiltration,l'hypertrophie est toujours le fait de la substitution des lésions tuberculeuses aux éléments normaux de l'organe.

Le poumon est généralement moins atteint, à moins qu'on ne soit en présence d'un de ces cas à évolution torpide où la destruction de la rate et du foie survenant plus lentement donne aux altérations pulmonaires le temps nécessaire pour arriver à leur maximum. Enormes ou discrètes, ces lé-

sions du poumon trahissent aussi le travail du bacille, nous devrions dire de la toxine à la faveur de laquelle il édifie ces altérations.

Nous n'insisterons pas sur l'infiltration et l'hypertrophie des ganglions abdominaux et thoraciques, des diaphragmatiques et des sternaux notamment ; lardacés à la coupe, parsemés de points jaunâtres, ou bien le centre entièrement ramolli et caséeux dans la fine coque qui les enserre, ils traduisent aussi l'envahissement du bacille tuberculeux et la puissance destructive de ses poisons locaux.

Notre but n'est point d'écrire un chapitre d'anatomie et d'histologie pathologique de la tuberculose expérimentale, nous ajouterons seulement que sur des coupes microscopiques des différents organes que nous venons d'énumérer, toutes les altérations constatées portent le cachet de la tuberculose, et pour si difficile que cela puisse paraître, ces coupes montrent souvent des désordres plus grands que n'auraient permis de le supposer les lésions macroscopiques. Ainsi nodosité initiale, chancre qui lui succède, réaction des ganglions correspondants, envahissement nodulaire ou infiltration en masse du foie, de la rate et des poumons, toutes ces altérations font de la tuberculose expérimentale du cobaye une maladie où domine avant tout l'intoxication locale. La durée de la vie des animaux inoculés est subordonnée à la rapidité et à l'étendue de cette intoxication et les faits n'auraient plus leur signification pour qui voudrait refuser aux poisons locaux du bacille de Koch la prépondérance qu'ils assument dans la genèse de la maladie.

A cet égard du reste le cobaye n'est point une exception

et les lésions expérimentales constatées chez les autres animaux accusent des caractères du même ordre. Chez le lapin, à la faveur de la résistance très marquée qu'il oppose à l'infection par le bacille de Koch, l'intoxication locale peut revêtir des proportions démesurées et cela quelle qu'ait été la porte d'entrée du virus. Apparemment la lésion peut être très différente suivant que l'inoculation a été faite dans le tissu cellulaire sous-cutané ou dans le sang, mais pour qui veut donner à ces lésions leur véritable signification, on retrouve toujours les stigmates de la même intoxication. La différence réside surtout dans la multiplicité des foyers à la suite de l'infection par le sang, tandis que dans l'injection sous-cutanée l'extension du mal parti d'un foyer unique se fait de proche en proche plus lentement, donnant ainsi aux altérations le temps d'atteindre le degré ultime de leur évolution.

Quand l'inoculation du virus a été pratiquée dans la veine marginale de l'oreille, la lésion d'entrée peut faire défaut. Il n'est pas rare néanmoins d'observer à ce niveau une endophlébite tuberculeuse, et si le nombre des bacilles répandus dans le sang est minime ou leur virulence peu développée, cette lésion extérieure sera la seule manifestation de la maladie, l'animal finissant par guérir et se débarrasser de tous les microbes qui l'avaient envahi. Même dans ces cas cependant, la culture des bacilles au niveau du poumon peut aboutir après de longs mois à la formation d'altérations tuberculeuses étendues, et quand l'animal succombe, bien plus du fait de la suppression de l'organe que du fait de l'empoisonnement général, les deux poumons sont semés de tubercules coalescents. Si la dose de bacilles inoculés

dans le sang est considérable ou leur virulence exaltée, l'animal peut succomber très vite, avec des lésions de granulie pulmonaire ou de broncho-pneumonie. Ici les lésions que l'on observe sont plus étendues, mais à un stade d'évolutions moins avancé que dans les premiers cas que nous venons de signaler.

L'inoculation du bacille de Koch dans le tissu cellulaire de l'oreille du lapin est un bon moyen d'étudier la marche extensive des lésions tuberculeuses et de mesurer l'importance de l'intoxication locale dans la genèse du processus morbide. Déjà 24 heures après l'injection du virus la réaction inflammatoire a commencé. A part la tuméfaction ganglionnaire plus nette, sa plus longue durée qu'elle emprunte aux germes vivants qui la provoquent et l'entretiennent, l'histoire de la néoplasie est celle de la tumeur due à l'injection des toxines locales du bacille de Koch et quand la mort de l'animal survient 6 mois, 1 an, parfois après l'inoculation, le poumon, organe le plus atteint ou même le seul frappé, témoigne par ses lésions de l'importance de ces mêmes poisons. En semblable occurrence on peut voir les deux poumons envahis par l'infiltration tuberculeuse et fait plus exceptionnel, dans la tuberculose des animaux de laboratoire, de véritables cavernes peuvent exister.

Nous ne nous arrêterons pas longtemps sur la tuberculose expérimentale des gros animaux. Dans la première comme dans la seconde se voit à chaque pas l'importance des lésions locales ; les instituts vétérinaires, les abattoirs abondent en observations d'animaux trouvés, après leur mort, porteurs de grosses altérations tuberculeuses que rien ne permettait de soupçonner ou tout au moins d'affirmer pendant la vie.

Sans parler de sujets primés dans les concours et trouvés tuberculeux à l'autopsie, combien de bovidés soumis à l'engraissement ont pu donner du rendement de viande moyen, malgré des altérations tuberculeuses étendues aux poumons, aux ganglions du médiastin et de l'abdomen. Et pour qui veut bien remonter de l'effet à la cause, toutes ces lésions sont là comme un témoignage indiscutable de l'importance de la toxine tuberculeuse locale. Elles attestent que si cette toxine n'est pas seule à compter, elle occupe au moins de beaucoup la première place. C'est grâce à elle que le bacille triomphe dans sa lutte contre les tissus, et les lésions qui suppriment peu à peu un organe sont-elles autre chose que les reliquats des cadavres cellulaires ayant succombé sous ses coups.

DEUXIÈME PARTIE

IMPORTANCE DE L'INTOXICATION TUBERCULEUSE LOCALE JUGÉE PAR LES DONNÉES D'ORDRE CLINIQUE.

Nous voici maintenant arrivé à la partie sinon la plus intéressante, tout au moins la plus importante de notre œuvre. Pour le bactériologue en effet, les recherches expérimentales renferment en elles-mêmes leur propre attrait ; mais pour le médecin, le point de départ comme la conclusion de tout travail doivent avant tout s'inspirer du rôle qui lui est dévolu dans la conservation de la vie humaine. A ce point de vue seulement, la science médicale garde un intérêt pratique et les faits nés et observés dans le laboratoire ne doivent plus être envisagés comme une fin, mais comme un moyen d'arriver à une plus large et à une plus haute compréhension des phénomènes cliniques. Il serait injuste cependant de considérer comme purement spéculative l'œuvre qui s'accomplit dans le laboratoire. Une somme importante de progrès réalisés dans la médecine pratique même l'ont été grâce à cette voie et tout médecin attentif ne saurait oublier que la plus grande révolution opérée depuis deux mille ans dans son art a été accomplie dans le laboratoire en dehors des voies de la médecine traditionnelle et par un homme qui, professionnellement parlant, n'était pas médecin. Y eût-il jamais pour la médecine dé-

monstration plus lumineuse de la nécessité où elle se trouve de faire appel à chaque pas aux sciences accessoires ? Il lui faut pour progresser ne point se cantonner dans les sphères qui avaient paru relever jusque là de son domaine exclusif. La physique nous a fait connaître le microscope, les rayons de Rœntgen, la chimie des agents thérapeutiques innombrables ; la bactériologie, enfin, les infiniment petits, causes des maladies infectieuses, la toxine à la faveur de laquelle ils agissent dans nos tissus et la sérothérapie un des moyens les plus puissants de lutter spécifiquement contre la maladie.

Pour qui veut regarder, voir et comprendre, l'étude clinique de la tuberculose fournit à chaque pas des arguments puissants en faveur de l'intoxication locale dans la genèse et l'évolution de cette maladie. Les stigmates en sont très marqués dans les formes graves, et plus tranchés encore, dans les formes discrètes où ils sont seuls à traduire le processus morbide.

Tous les anatomo-pathologistes s'accordent à reconnaître la fréquence des lésions tuberculeuses chez l'homme à un certain âge. Dans une statistique empruntée à l'Institut d'anatomie pathologique de Schmore, Burkhardt, sur 1.452 cadavres, note des lésions tuberculeuses 1.221 fois. Sur ces 1.221 sujets, la tuberculose était latente dans 741 cas [1]. De son côté, Schang a trouvé à l'autopsie de 210 personnes de 20 ans 94 0/0 de lésions tuberculeuses, dont 33 0/0 actives et 61 0/0 latentes. Cette tuberculose la-

(1) Burkhardt, Sur la fréquence des lésions tuberculeuses. *Gesellsch. für vol. und Heilk.*, 18 avril 1903. Analysé in *Revue de la tuberculose*, février-avril 1904, p. 78.

tente est caractérisée le plus souvent par quelques granulations ou tubercules, calcifiés ou scléreux, siégeant au sommet du poumon, ou dans les ganglions médiastinaux. D'autres fois ce sont des coques de tissus fibreux qui enserrent les extrémités de l'un ou l'autre poumon et dans lesquelles l'histologie permet de retrouver quelques vestiges de l'organisation tuberculeuse initiale. Plus souvent la tuberculose latente siège dans les ganglions abdominaux ou dans un viscère autre que le poumon. Quel que soit d'ailleurs le siège, ce qui caractérise ces lésions, c'est l'absence de tous symptômes fonctionnels généraux ou physiques permettant de les soupçonner ; l'altération anatomique est tout et nous savons de par nos études antérieures que cette altération est fonction des poisons locaux des bacilles de Koch. La tuberculose mérite bien ici le nom de maladie locale. Qu'on n'objecte pas que parce qu'elle est latente, la maladie n'existe pas, quels que soient son degré et son étendue, une maladie spécifique reste une à travers tous ces cas.

Entre la lésion tuberculeuse discrète, enfouie dans le parenchyme pulmonaire sain, et l'altération tuberculeuse qui a détruit la plus grande partie de l'organe, il n'y a de différence que dans l'intensité et non dans la nature.

§ 1. — Tuberculose externe et chirurgicale. Tuberculose externe localisée.

Après la tuberculose latente, il n'est pas d'exemple, où la maladie que nous étudions, révèle avec plus de force l'importance de son intoxication locale que dans les formes externes et chirurgicales. L'ensemble de ces cas a reçu le nom habituel de tuberculose locale, mais c'est là une expression

qui nous paraît impropre et nous croyons qu'il serait plus légitime de lui substituer les termes de tuberculose *localisée*. La dénomination de tuberculose locale serait ainsi réservée au cas où la maladie est caractérisée surtout par l'intoxication locale avec le minimum d'intoxication générale, sous l'influence des poisons solubles ou diffusibles des bacilles de Koch.

Entre toutes les tuberculoses externes, celle qui affecte la peau est certainement la plus démonstrative au point de vue de la prépondérance que peut revêtir dans cette maladie l'empoisonnement local. Dans bien des cas même, sinon dans tous, cette intoxication est la seule avec laquelle on doive compter. Au cours du lupus ordinaire notamment, dont la nature est aujourd'hui bien élucidée, les symptômes se réduisent souvent aux seuls phénomènes objectifs. Chez ces sortes de malades, on peut voir des lésions tuberculeuses étendues de la face et du corps coïncider avec un état général parfait.

Il en est également souvent ainsi des tuberculoses ganglionnaires affectant les régions cervicales, axillaires ou inguinales. Combien de sujets porteurs d'énormes adénites du cou, qu'elles soient ou non ouvertes à l'extérieur, voient leur santé rester florissante. Dans ces cas, il est de toute évidence que la maladie tuberculeuse se réduit à l'intoxication locale produite par les poisons adhérents du bacille de Koch. Pas d'amaigrissement, pas de fièvre, rien que les tumeurs elles-mêmes avec ou sans les troubles mécaniques qu'elles peuvent entraîner.

L'infection tuberculeuse ne se conduit souvent pas autrement lorsqu'au lieu de siéger à la peau du côté des gan-

glions, elle envahit les os, les articulations. Dans les tumeurs blanches, quel qu'en soit le siège, tout se réduit pendant longtemps à de simples désordres locaux. Au cours du mal de Pott, on peut voir d'énormes déformations de la colonne vertébrale s'accompagnant ou non d'abcès par congestion, volumineux, coïncider avec un état général laissant souvent peu à désirer. A la longue sans doute, quand les suppurations froides s'ouvrent à l'extérieur, sous l'influence d'infections secondaires toujours possibles ou d'intoxications secondaires mal élucidées, la santé générale peut se modifier, mais l'altération due aux poisons, la tuberculose locale reste toujours au premier plan. On peut, du reste, invoquer à l'appui de cette manière de voir l'ensemble des méthodes employées pour arriver à la guérison de ces tuberculoses qui toutes, ont surtout en vue la destruction du foyer local. Sans doute, le devoir du médecin est aussi dans ces cas, d'agir sur l'état général du malade, mais cette thérapeutique *totale* a bien plus pour but d'activer localement la guérison du foyer tuberculeux ou de lutter contre la généralisation du germe envahisseur que de combattre l'intoxication générale due aux poisons diffusibles de ce dernier. Ici surtout et avant tout, l'ennemi c'est le bacille et la toxine adhérente qu'il porte partout avec lui.

Il est une manifestation articulaire de la tuberculose très étudiée dans ces dernières années à laquelle Poncet de Lyon a donné le nom de rhumatisme tuberculeux. Les formes peuvent en être variées, arthralgies, arthrites aiguës et subaiguës, rhumatismes chroniques ; dès leur début, elles sont cliniquement différentes de la tumeur blanche à laquelle elles peuvent quelquefois aboutir dans la suite. La patho-

génie en a été discutée. Poncet et ses élèves ont surtout incriminé les toxines solubles et c'est à cette opinion que se rallient Viard et Coutelas [1] dans un article récent, mais à cet égard, la lecture de ce dernier travail et des recherches initiales de Poncet n'est pas tout à fait convaincante. Au point de vue expérimental tout d'abord, il a été impossible jusqu'ici de reproduire des arthrites tuberculeuses, de quelques formes anatomiques qu'elles soient, par l'injection de toxines solubles. En second lieu il est dit que dans plusieurs observations de rhumatismes tuberculeux, notamment dans les formes hydarthrisantes, on a pu constater la présence du bacille de Koch et cette constatation semble la preuve que dans ces cas là tout au moins, c'est le bacille tuberculeux qui a agi non plus par ses toxines solubles, mais par ses poisons adhérents, et au nom de la pathogénie générale il est bien difficile d'admettre que des altérations anatomiques semblables puissent être déterminées par un mécanisme différent.

Des considérations du même ordre que celles que nous avons exposées à propos de la tuberculose localisée s'appliquent à cette maladie envahissant plusieurs foyers extérieurs en même temps. Nous avons observé, et bien d'autres ont pu le noter avant nous, des malades porteurs de lésions tuberculeuses localisées à différents endroits sans que leur état général en fut très modifié. Là, c'est un sujet atteint d'épilepsie jacksonnienne par tuberculose de la zone rolandique présentant une tumeur blanche volumineuse du genou droit,une ostéite tuberculeuse occupant la plus grande partie de la première pièce du sternum, dont la santé générale

(1) P. Viard et Henri Coutelas, *Rev. de la tub.*, fév. 1905.

reste bonne pendant de longs mois. Il succombe au milieu de crises nerveuses subintrantes et l'autopsie révèle dans les différents points que nous venons de signaler des altérations tuberculeuses bien plus étendues que celles qu'on avait tout d'abord supposées.

Ailleurs, c'est un enfant de deux ans porteur d'un spina-ventosa de l'index gauche, de coxalgie, d'ostéite tuberculeuse du frontal,qui est emporté au milieu d'une santé générale relativement satisfaisante par une crise de dyspnée survenue du fait d'adénopathie trachéo-bronchique de même nature que les lésions externes.

Poisons tuberculeux locaux, entraînant surtout des désordres locaux, telle est avant tout la caractéristique de ces observations dont la clinique nous offre des exemples à chaque pas.

§ 2. — Tuberculoses internes ou viscérales. Tuberculoses chroniques.

Ce serait d'ailleurs une erreur de supposer que seules soient passibles d'une telle interprétation les tuberculoses externes localisées ou non à un ou plusieurs foyers. Dans la tuberculose viscérale chronique proprement dite, nous allons retrouver le cachet de l'intoxication locale avec sa même importance. Ici toutefois l'analyse du phénomène paraît a priori plus obscure, car la lésion tuberculeuse portant sur des organes dont le bon fonctionnement est utile à la vie peut entraîner des désordres généraux qu'on serait tenté de mettre sur le compte de l'intoxication générale par les produits solubles, bien qu'ils soient le plus souvent

imputables primitivement aux altérations locales de ces organes. Il en est ainsi dans la tuberculose chronique de l'arbre respiratoire, de ses ganglions et de ses enveloppes, qu'en raison de son importance nous étudierons longuement.

La tuberculose du larynx, qu'elle soit primitive ou secondaire, est avant tout et surtout une maladie locale. C'est l'altération locale qui en tuméfiant, ulcérant la corde vocale, provoque la modification de la voix, de la toux, la dyspnée, la douleur, la gêne de la déglutition. Tous ces symptômes fonctionnels et les phénomènes généraux qui en résultent revendiquent dans leur pathogénie, la présence de la toxine fibro-caséifiante, cause du délabrement anatomique constaté à l'examen laryngoscopique ou à l'autopsie.

Mêmes remarques peuvent être faites dans la tuberculose pulmonaire chronique à toutes ses périodes. Il existe d'abord tout un ensemble de faits fort anciennement connus dans lesquels des sujets porteurs de grosses lésions pulmonaires, jouissent cependant d'un état général excellent. C'est la « tuberculose *floride* des auteurs ». Mais, pour si intéressants qu'ils puissent être, ces cas ne sont que la traduction maxima du caractère dominant de la tuberculose, cette maladie d'intoxication locale prédominante. Entre autres preuves du bien fondé de notre opinion, nous ferons remarquer que le critérium invoqué par tous les auteurs pour caractériser la gravité de la tuberculose pulmonaire, a toujours été recherché dans l'étendue ou le degré d'évolution des lésions locales. Les premiers anatomo-pathologistes et Laënnec à leur tête ne s'y étaient point trompés, et c'est chose banale de répéter après eux, qu'une altération tuberculeuse à son

premier degré est moins grave qu'à sa deuxième ou troisième période. Et quand K. Turban [1] substituait comme indice de gravité de la tuberculose pulmonaire, l'étendue des lésions, au degré de leur évolution, qu'a-t-il fait autre chose, sinon de proclamer l'importance de cette lésion locale et implicitement de la toxine capable de la produire?

Il est vrai qu'on a voulu établir entre la phtisie pulmonaire et la tuberculose proprement dite, non plus seulement des différences de degré, mais de nature. Dans cette conception la phtisie n'aurait de tuberculeux que son début et les accidents de désorganisation ultime du poumon devraient être imputés à des micro-organismes nouveaux surajoutés. Ce n'est pas ici le lieu de discuter cette théorie qui ne peut prétendre s'appliquer qu'à un nombre de cas fort restreint. Encore nous paraît-il légitime de déclarer que l'infection secondaire, en venant compliquer la tuberculose à sa période avancée n'en modifie point la nature, et ne fait qu'apporter son contingent de gravité dans l'évolution d'une maladie qui malheureusement se suffit à elle-même pour amener la destruction des poumons. S'il était besoin pour s'en convaincre d'invoquer un argument péremptoire, nous rappellerions les résultats expérimentaux exposés dans la première partie de ce mémoire, et comment, par l'injection aux animaux des seuls poisons adhérents du bacille de Koch, on détermine des infiltrations tuberculeuses étendues et la formation de cavernes caractéristiques. Comment admettre dès lors que le poison qui suffit à la totalité de sa

(1) K. Turban, *Beitragezur Kenntniss der Lungen-tuberkulose*, Wiesbaden, Bergmann, 1899.

tâche, en expérimentation, a besoin d'un adjuvant quand son action s'exerce chez l'homme ?

Convenons donc que ce qui fait la gravité de la tuberculose à sa phase de début, comme à sa période ulcéreuse et consomptive, c'est le bacille de Koch et que ce dernier agissant par sa toxine locale, c'est d'elle que vient sinon tout, du moins la plus grande partie du mal ; et la phtisie pulmonaire ultérieure, proclame, elle aussi, la tuberculose maladie d'intoxication locale.

Il est une forme de tuberculose chronique, la phtisie fibreuse dans laquelle l'intoxication par les poisons locaux du bacille de Koch prend une grande prépondérance, les malades qui en sont atteints peuvent vivre de longues années avec presque tous les attributs de la santé. Cependant le bacille tuberculeux et le poison sclérosant qu'il porte partout avec lui accomplit lentement son œuvre ; et un jour vient, où en regard de la phtisie ulcéreuse, dont nous avons esquissé précédemment la pathogénie générale, se dresse la phtisie fibreuse avec ses conséquences tout aussi graves. Pour des raisons multiples, dont la principale paraît être la moindre extension du poison, l'évolution de la maladie a été moins rapide, les symptômes dans leur ensemble moins alarmants et le tableau clinique moins dramatique, mais quand la mort souvent longtemps retardée terrasse le malade, au milieu d'une insuffisance respiratoire entraînant la défaillance cardiaque, les lésions pulmonaires que l'on constate, accusent comme cause pathogénique les poisons locaux du bacille de Koch. Tout comme la phtisie chronique ulcéreuse, la phtisie fibreuse porte à sa base le sceau de l'intoxication tuberculeuse locale.

Nous nous sommes déjà expliqué sur la signification qu'il convient d'attribuer, d'après J. Auclair, à la sclérose d'origine tuberculeuse. Nous avons montré qu'au lieu de la regarder comme un mode de guérison de la tuberculose, il fallait au contraire la considérer comme un processus d'évolution de cette maladie, la phtisie fibreuse fournit une démonstration typique, lumineuse, de cette manière de voir. Car le tuberculeux fibreux meurt en définitive, comme le tuberculeux ulcéreux de la suppression d'un organe nécessaire à la vie, le mode de destruction des tissus physiologiques diffère, c'est la fonte caséeuse, dans un cas, c'est la formation d'un tissu cicatriciel dans l'autre. Mais qu'on ne s'y trompe pas, le résultat est le même et à moins de donner aux mots un sens tout à fait opposé à celui qui leur était assigné jusque-là, nous nous refusons à considérer comme un indice de guérison, l'état anatomique d'un organe qui n'a plus aucun des caractères nécessaires à sa fonction physiologique.

Toutes les autres tuberculoses viscérales chroniques peuvent d'ailleurs revendiquer la même interprétation, qu'elles atteignent la plèvre,le péritoine,les ganglions médiastinaux, ou abdominaux le tube digestif,les organes génito-urinaires. Dans la tuberculose du tube digestif, notamment, la maladie n'emprunte-t-elle pas sa gravité à la présence sur la muqueuse ou dans la paroi de l'organe de masses tuberculeuses, étendues, ou de granulations discrètes qui, en s'ulcérant ou se sclérosant, deviendront la source de diarrhée rebelle ou de rétrécissements intestinaux. Où siège donc la gravité de l'affection, le cachet qui lui assigne sa spécificité sinon dans l'ensemble de ses lésions locales ? Supprimer et guérir ces altérations, ne serait-ce pas du même coup supprimer et guérir la maladie ?

Le rein tuberculeux a fait dans ces temps derniers l'objet de travaux nombreux. Tous ont eu pour résultat de montrer l'importance des poisons locaux du bacille de Koch. Ecoutons d'abord ce que dit au point de vue clinique proprement dit Léon Bernard dans un mémoire récent. Dans la tuberculose rénale « les troubles de l'état général ne sont jamais précoces, le plus souvent même, ils ne surviennent que lorsque les lésions évoluent depuis longtemps, plusieurs années après la première hématurie ; ce n'est pas un des caractères les moins frappants de cette détermination de la tuberculose, que l'intégrité prolongée de la santé apparente, coexistant avec l'atteinte profonde d'un organe aussi important par une maladie aussi grave ». Plus loin, le même auteur envisageant la pathogénie des lésions observées dans le rein du tuberculeux ajoute : « La séparation classique des lésions inflammatoires d'origine toxique, et des lésions folliculaires spécifiques d'origine bacillaire est erronée, aucune différence spécifique n'existe, qui la distingue ; les poisons diffusibles du bacille de Koch ne provoquent pas de lésion grave au niveau des reins ; au contraire, le bacille peut y reproduire toutes celles que l'on retrouve chez l'homme ; il peut y faire des lésions épithéliales profondes, des scléroses interstitielles et enfin des follicules, ceux-ci n'apparaissent que comme une formation d'un type particulier au milieu des réactions multiples, suscitées par le bacille. On comprend aussi que les néphrites interstitielles ou épithéliales aient à leur origine le bacille de Koch. Mais c'est à l'aide des poisons spéciaux à action locale et adhérents au corps du bacille que celui-ci détermine toutes ces altérations. » Cette dernière opinion n'est pas isolée et

avant Léon Besnard, A. Jousset [1] a pu écrire «... néphrite parcellaire scléreuse, néphrite scléro-cicatricielle, néphrite diffuso-mixte, néphrites atrophiques guéries ont été tout comme la néphrite épithéliale, tant par l'examen direct que par l'inoculation, reconnues appartenir à la tuberculose. Ce sont des bacilloses atypiques du rein. » En définitive, tout ceci revient à dire que les nombreuses manifestations rénales d'origine tnberculeuse sont le fait des poisons adhérents du bacille de Koch. Les affections tuberculeuses des reins relèvent avant tout et surtout d'une intoxication locale.

Au reste, à mesure que la clinique progresse dans la connaissance des différentes localisations de la tuberculose, l'importance de l'infection ou de l'intoxication locale, ce qui est tout un au point de vue pathogénique,grandit. Hier encore, on invoquait pour expliquer certaines lésions de l'endocarde chez les tuberculeux, l'action des produits solubles du bacille de Koch. Et voilà que dans une thèse récente, Braillon [2] après une critique serrée de cette théorie, montre que l'on doit regarder toutes les scléroses de l'endocarde, toutes les lésions valvulaires d'origine tuberculeuse comme la conséquence d'une phlegmasie bacillaire antérieure. Ce qui revient à dire que là encore ce sont les poisons adhérents qui sont en cause et que la maladie relève de l'intoxication locale.

Il est une localisation de la maladie, où l'idée générale que nous exposons, paraît, à priori, devoir être en défaut. Nous voulons parler de certaines tuberculoses des centres

(1) A. Jousset, Rein et bacille de Koch. *Arch. méd. exp.*, septembre 1904, p. 521.

(2) Braillon, Thèse Paris, 1904.

nerveux, de la méningite tuberculeuse notamment, mais là encore l'exception paraît plus apparente que réelle. Il suffit pour s'en convaincre de considérer les lésions inflammatoires ou spécifiques trouvées à l'autopsie du côté des enveloppes cérébrales. La plupart des symptômes observés dans le tableau clinique, raideur de la nuque et du tronc, paralysie oculaire, procèdent de ces altérations, en sorte que là encore, le bacille, ou plutôt la toxine par laquelle il traduit sa présence, donne la note dominante de la maladie.

§ 3. — Tuberculoses aiguës. — Tuberculoses généralisées.

Même dans ce qu'elle a de plus infectant : la granulie, la pneumonie caséeuse, la tuberculose manifeste encore par l'étude attentive de ses lésions et de ses symptômes la part prépondérante que prend l'empoisonnement local. Sans doute ici les phénomènes généraux, dus aux toxinesd iffusibles, prennent une part importante dans le tableau clinique de la maladie, mais que de désordres revendiquent les poisons adhérents où insolubles, ce sont eux qui déterminent ces blocs d'hépatisation fibrineuse, avec leur caséification consécutive, ce sont encore eux la cause de ces innombrables granulations miliaires qui parsèment le poumon et parfois la totalité des viscères. A côté de la fièvre, de l'amaigrissement et de la dénutrition rapide, produits pour une grande part, par l'action du poison soluble, se placent la toux, l'expectoration, la dyspnée, l'asphyxie progressive, ressortissant de l'intoxication locale. Et qu'elles agissent d'une façon purement mécanique ou non, c'est en amenant la destruction des organes, que ces lésions locales précipi-

tent la marche de l'affection et rendent bientôt la vie impossible. Par leur siège, au niveau des bronchioles terminales, ou dans le parenchyme pulmonaire proprement dit, autour des capillaires sanguins ou lymphatiques, les granulations diminuent l'arbre respiratoire et gênent l'hématose. Dans ces conditions elles paraissent agir comme autant de ligatures jetées autour des mailles du réseau sanguin ; les poumons peuvent ainsi se présenter à l'autopsie, congestionnés ou très anémiés, mais avec un mécanisme différent, c'est encore et toujours le bacille, vecteur des poisons adhérents, qui procède à ces désordres.

Il est enfin un accident fréquent dans l'évolution de la tuberculose pulmonaire, qu'elle soit aiguë ou chronique et dont nous avons négligé à dessein de parler jusqu'ici, c'est l'hémoptysie. Or cette dernière à quelque période de la maladie qu'on l'envisage, a toujours pour point de départ, pour cause occasionnelle apparente du moins, la lésion spécifique du bacille de Koch. Aux premiers temps de la germination tuberculeuse, les poussées congestives se font autour des granulations miliaires ou des tubercules ; plus tard, quand le ramollissement survient, c'est l'ulcération des vaisseaux qui provoque l'hémorrhagie ; que dire enfin des hémoptysies qui s'observent chez les malades, porteurs de cavernes pulmonaires et qui reconnaissent pour cause la rupture des anévrysmes de Rasmüssen, sinon que la condition de leur existence est la formation au préalable de ces excavations, qui à leur tour ne peuvent se produire qu'à la faveur de l'action destructive de la toxine caséifiante.

Parvenu à la fin de notre mémoire, il nous est loisible d'envisager dans une vue d'ensemble, l'idée générale qui se

dégage de cette étude et légitime le titre que nous lui avons donné. Soit qu'on la considère au point de vue expérimental ou clinique, la tuberculose apparaît partout et toujours comme une maladie dont le caractère anatomo-clinique dominant est l'intoxication locale. C'est cette intoxication qui en produisant la granulation miliaire, le tubercule, l'hépatisation à tous ses degrés, la caséification, la sclérose et même parfois des inflammations vulgaires, donne à la maladie le véritable sceau de la spécificité. Toute raison de siège mise à part, c'est l'étendue de ces lésions, leur degré d'évolution qui fait sa gravité. A l'encontre de certaines maladies dont la lésion locale traduit, surtout et parfois uniquement, le point d'implantation du germe, d'où celui-ci pourra répandre dans l'organisme ses redoutables poisons solubles, la tuberculose, elle, est grave surtout par cette même lésion locale, qui par son extension, la multiplication de ses foyers lui permet de détruire un ou plusieurs organes. Dans le premier cas les poisons diffusibles étaient presque tout dans la genèse de la maladie ; dans le second ils ont une importance tellement effacée, qu'à eux seuls, ils sont impuissants à faire naître les premiers indices du processus morbide. Le tétanos, la diphtérie, pour ne citer que ces maladies, tuent souvent alors que la plaie tétanique, ou la fausse membrane, ont déjà disparu. Il n'en saurait être ainsi de la tuberculose dont la malignité se mesure toujours à l'étendue ou à la profondeur de la lésion locale, et le sujet est encore à trouver qui démontrerait la possibilité de la mort survenue par les poisons solubles du bacille de Koch, les lésions dues aux toxines adhérentes étant tout à fait guéries.

Est-ce à dire que nous nions l'intoxication générale due au bacille tuberculeux. Là n'a jamais été notre pensée, nous tenons seulement à déclarer que, dans la plupart des cas, elle est souvent peu évidente et que, même dans ses manifestations les plus accusées, elle a toujours un rôle effacé, banal, de second plan. Et puisque c'est la toxine adhérente qui donne à la tuberculose le cachet de sa nature et en fait sa gravité, convenons donc au nom de la clinique et de l'expérimentation, que cette affection mérite bien le nom de « *maladie d'intoxication locale* », que nous lui avons donné.

CONCLUSIONS

I. — La tuberculose est une maladie dans laquelle domine avant tout et surtout l'intoxication locale.

II. — Cette proposition s'appuie sur deux ordres de preuves.

α. — Des preuves expérimentales.

β. — Des preuves cliniques.

α. — *Preuves expérimentales.* — 1° On peut extraire du bacille de Koch, par les dissolvants des substances grasses : éther, chloroforme, xylol, notamment, des graisses ou mieux des cires complètement insolubles dans l'eau et dans le milieu intérieur et qui en injection dans les tissus des animaux produisent au point d'injection le tubercule avec sa double évolution fibro-caséeuse.

La tuberculine au contraire, de même que tous les poisons solubles du bacille de Koch, injectée à l'animal ne détermine aucune des lésions spécifiques de la tuberculose.

2° Chez le cobaye, le lapin et en général chez tous les animaux sensibles, lorsqu'on étudie la marche de la tuberculose consécutive à l'inoculation du bacille de Koch, on voit que ces animaux meurent surtout à la suite de la destruction de leurs organes, survenue du fait de l'action des poisons locaux ou adhérents du germe de la maladie.

β. — *Preuves cliniques.* — Ces différentes localisations de la tuberculose chez l'homme, qu'elles soient extérieures, chirurgicales, peau, os, articulations ou internes, viscérales,

larynx, poumon, intestin, organes génito-urinaires, système nerveux, méninges même, empruntent leur gravité à l'étendue et au pouvoir destructif des lésions. Et celles-ci ne peuvent s'édifier, leur évolution se produire qu'à la faveur des toxines locales dont est porteur le bacille de Koch.

III. — Et c'est en définitive, se conformer à l'enseignement rigoureux des faits, c'est reconnaître la nature fondamentale du processus tuberculeux, que de placer à la base de leur raison d'être d'évoluer, l'intoxication locale.

La tuberculose est donc surtout une maladie d'intoxication locale.

Vu :
Le Président de la thèse,
CORNIL.

Vu :
Le Doyen,
DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 5

PREMIÈRE PARTIE

IMPORTANCE DE L'INTOXICATION TUBERCULEUSE LOCALE JUGÉE PAR LES DONNÉES D'ORDRE EXPÉRIMENTAL.

CHAPITRE PREMIER. — **Résultats fournis par l'étude des poisons locaux du bacille de Koch** 7

CHAPITRE II. — **Résultats fournis par l'étude des lésions tuberculeuses expérimentales** 25

DEUXIÈME PARTIE

IMPORTANCE DE L'INTOXICATION TUBERCULEUSE LOCALE JUGÉE PAR LES DONNÉES D'ORDRE CLINIQUE.

§ 1. — *Tuberculose externe et chirurgicale. — Tuberculose externe localisée.* 37

§ 2. — *Tuberculoses internes ou viscérales. — Tuberculoses chroniques.* 41

§ 3. — *Tuberculoses aiguës. — Tuberculoses généralisées.* . 48

CONCLUSIONS 53

Imp. J. Thevenot, Saint-Dizier (Haute-Marne).

PLANCHE I

Lésions pulmonaires par injection d'éthéro-bacilline,

d'après Auclair, planche X, in *Archives de méd. exp.*, juillet 1899.

Fig. 1. — Coupe d'un poumon de cobaye mort environ 30 heures après injection dans la trachée de 65 milligrammes d'éthérine humaine diluée dans 3 centimètres cubes d'eau stérilisée.

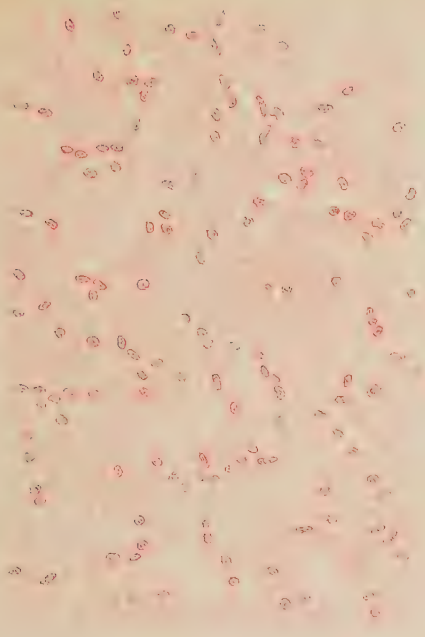
Les alvéoles sont remplis de réseaux fibrineux avec et sans éléments cellulaires. Coloration à l'hématéine-éosine, grossissement 300 diamètres.

Fig. 2. — Coupe d'un poumon de cobaye mort 17 jours après une première injection dans la trachée de 60 milligrammes d'éthérine humaine diluée dans 2 centimètres cubes d'eau stérilisée et 24 heures après une dernière injection de 30 milligrammes d'éthérine humaine diluée dans 1 centimètre cube d'eau stérilisée.

Les alvéoles sont remplis d'éléments cellulaires,les réseaux fibrineux encore apparents en certains points sont beaucoup plus discrets. Coloration à l'hématéine-éosine, grossissement 300 diamètres.

Fig. 3. — Coupe d'un poumon de lapin. Cet animal a reçu dans l'espace de 2 mois 1/2, en 4 injections intra-trachéales successives, près de 60 centigrammes d'éthérine humaine diluée dans l'eau stérilisée.

Foyer de dégénérescence caséeuse, parcourue par des craquelures. Coloration à l'hématéine-éosine, grossissement 70 diamètres.



300/1 Fig. 1.

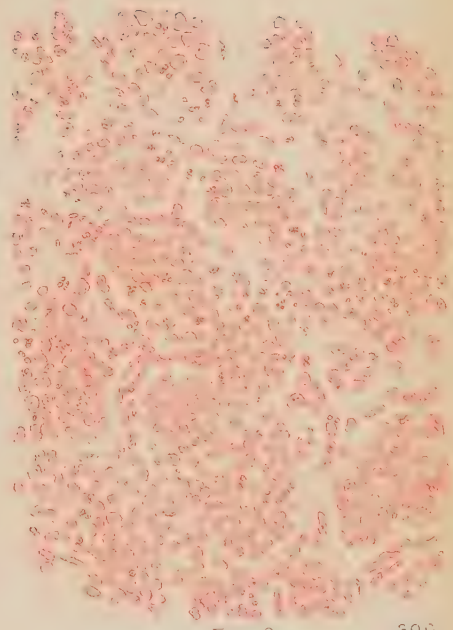
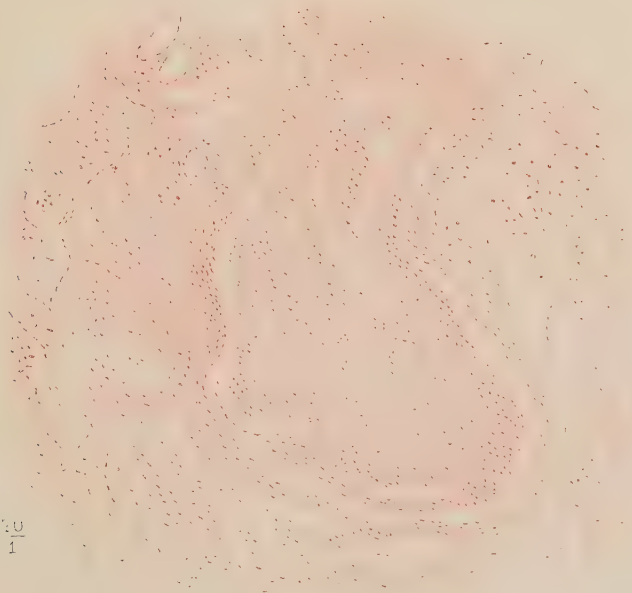


Fig. 2 300/1



50/1 Fig. 3

V. Roussel, lith.

PLANCHE II

Lésions pulmonaires par injection de chloroformo-bacilline, d'après Auclair, in *Archives de Méd. exp.*, mars 1900.

Fig. 1. — Coupe d'un poumon de lapin mort à la suite d'injections successives dans la trachée d'extrait chloroformé ; la mort est survenue 33 jours après la première inoculation.

Pneumonie interstitielle, au début ; dans la cavité alvéolaire se voient deux cellules géantes. Coloration à l'hématéine-éosine ; grossissement, 400 diam.

Fig. 2. — Coupe empruntée au même poumon. Dans la plus grande partie de la préparation, les alvéoles ne sont plus reconnaissables. Parois et cavités sont envahies par du tissu conjonctif de nouvelle formation se teintant faiblement par l'éosine et le picrocarmin. Au milieu de ce tissu se voient des alvéoles de formes et de dimensions variables dont l'épithélium a subi un retour vers l'état cubique et cylindrique (Comparer cette figure avec celle empruntée au mémoire de M. Cornil, planche II *bis* de ce mémoire).

Il est intéressant de remarquer que ces nappes de tissu conjonctif ont été obtenues après 33 jours d'injection de l'extrait chloroformé.

Coloration à l'hématéine-éosine, grossissement, 80 diamètres.

Fig. 3. — Coupe d'un poumon de lapin mort à la suite d'injections successives dans la trachée d'extrait chloroformé ; la mort est survenue près de cinq mois après la première injection.

Pneumonie interstitielle très avancée. Le tissu conjonctif est formé de fibrilles formant des mailles assez lâches. Au milieu des bandes conjonctives, alvéoles déformés et remplis de cellules épithéliales volumineuses renfermant un ou plusieurs noyaux.

Coloration à l'hématéine-éosine, grossissement 80 diamètres.

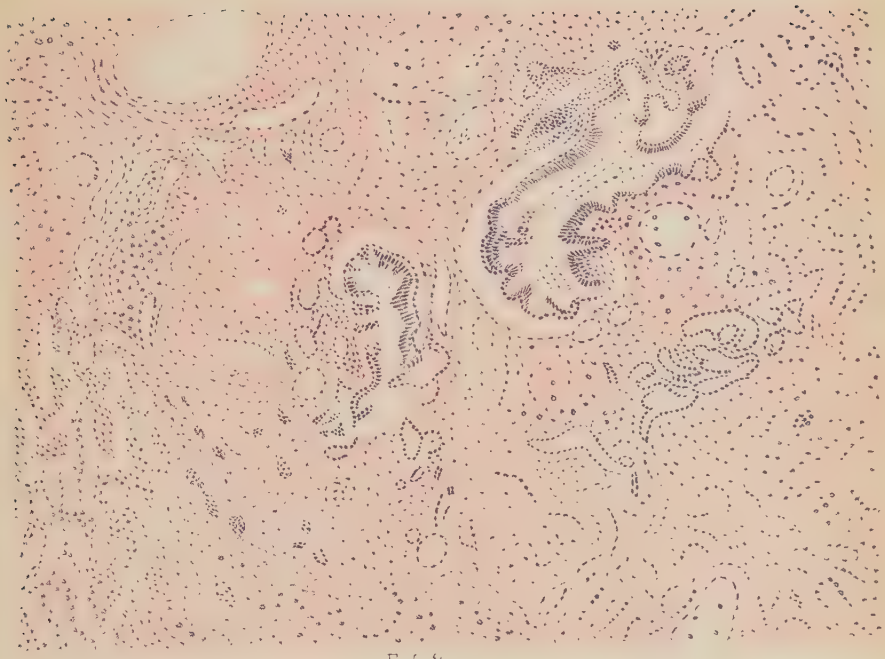


Fig. 2.

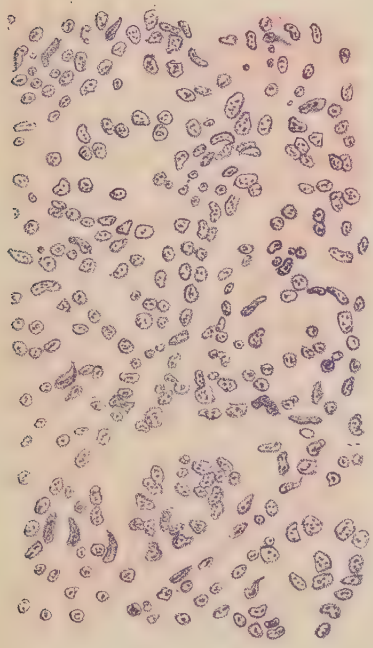


Fig. 1.

d'après Auclair.

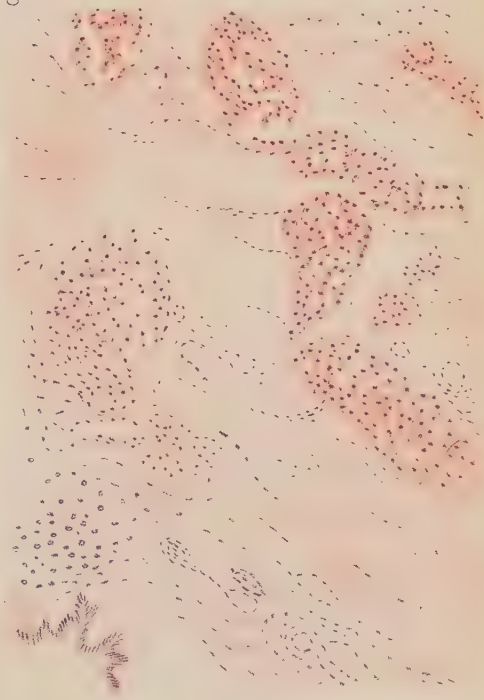


Fig. 3.

V Roussel, lith

Imp. L. Lafontaine, Paris.

PLANCHE II *bis*

Phtisie fibreuse humaine (Cornil).

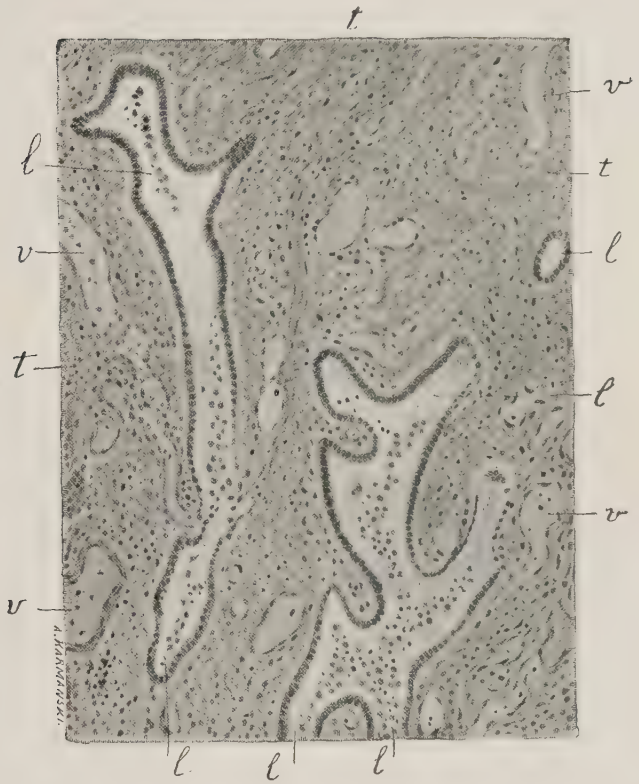


Figure empruntée au mémoire de M. Cornil. — Alvéoles pulmonaires de phtisie fibreuse (Cf. *Bull. Soc. anat.*, janvier 1899, p. 26).

t. Tissu conjonctif riche en cellules conjonctives anastomosées, en leucocytes et en vaisseaux volumineux *v*, *v*. Ces capillaires sont plus ou moins dilatés. Les alvéoles *l*, *l*, *l*, *l* sont étroits, allongés, festonnés, tapissés partout de cellules cubiques rapprochées ou de cellules cylindriques. Leur lumière contient des cellules épithéliales libres et devenues globuleuses, quelques leucocytes et de grosses cellules épithéliales contenant plusieurs noyaux.

PLANCHE III

Lésions des méninges par injection d'éthéro-bacilline et injection de chloroformo-bacilline,

d'après Armand-Delille.

A. — Méningite spinale par éthéro-bacilline chez le chien. — Coupe de la moelle lombaire : animal paraplégique sacrifié 4 semaines après l'injection.

B. — Méningite spinale par chloroformo-bacilline chez le chien. — Coupe de la moelle lombaire : animal paraplégique mort 4 semaines après l'injection.

Fig. 1. A. — Détail de la coupe A (Ocul. comp. 6. Obj. 2 Stiassnie). En haut, dure-mère. En bas, cordon antéro latéral de la moelle avec ses tubes nerveux ; à droite deux racines sectionnées. Tout le reste de la surface représentée est occupé par du tissu néoformatif nodulaire, dont quelques nodules sont coupés par leur milieu. Sous la dure-mère, contre la surface de la moelle et autour des racines, riche infiltration lymphocytique.

Fig. 2. A. — Un des nodules de la coupe précédente, avec ses 3 zones. Au centre, débris de polynucléaires ; à la partie moyenne, tissus en voie de nécrose ; à la périphérie, lymphocytes abondants (Ocul. comp. 6. Obj. 7 Stiassnie).

Fig. 3. B. — Détail de la coupe B. — Même topographie que fig. 1. A. Tissu de néoformations nodulaires avec travées de cellules fusiformes et une cellule géante (Ocul. comp. 6. Obj. 2 Stiassnie).

Fig. 4. B. — Cellule géante de la coupe précédente et cellules épithélioïdes évoluant vers le type fusiforme (Ocul. comp. 6. Obj. 7 Stiassnie).

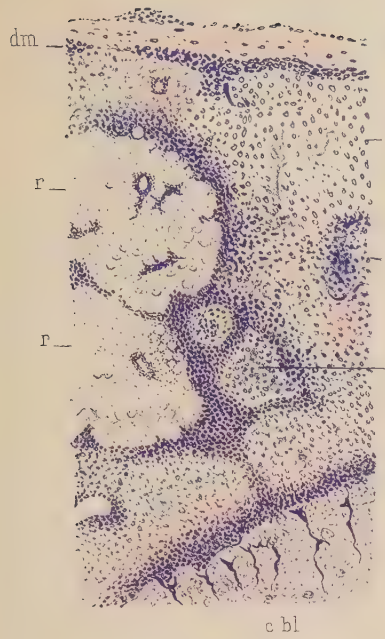


Fig. 1.A.

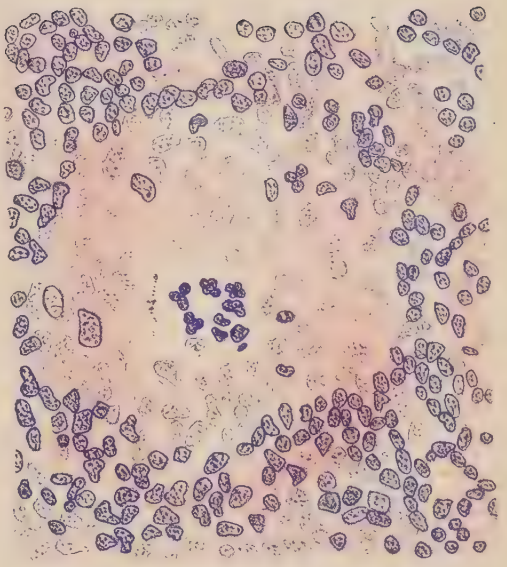
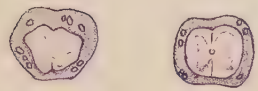


Fig. 2.A.



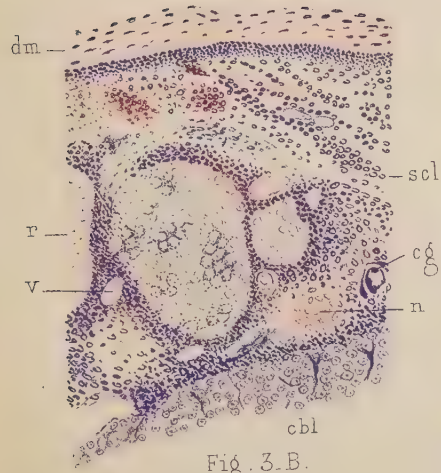


Fig. 3.B.

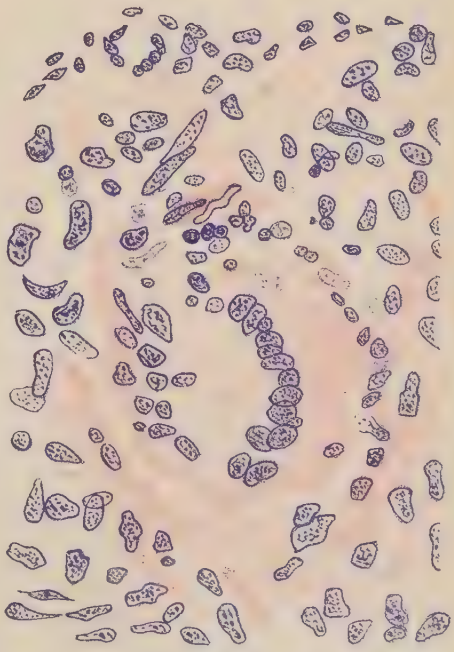


Fig. 4.B.

V. Rousset, lith.

PLANCHE IV

Lésions rénales par injection d'éthéro-bacilline et de chloroformo-bacilline,

d'après SALOMON.

FIG. 1. — *Injection d'éthéro-bacilline.* — Infiltration lymphocytique et épithélioïde. On assiste à plusieurs stades de destruction du tube urinifère. A la partie moyenne les cellules ont perdu leurs limites, seules la place des noyaux et une vacuole centrale permettent de reconnaître la disposition primitive des tubes. En bas les cellules ont subi la transformation épithélioïde, elles ont perdu leur ordination primordiale et constituent une nappe où il est impossible de les distinguer les unes des autres. Certaines d'entre elles sont même agglomérées en forme de cellules géantes. Au centre de la figure, coupe d'une artériole qui a déjà subi un degré appréciable de péri-artérite.

FIG. 2. — *Injection de chloroformo-bacilline.* — Nodules tuberculeux avec tendance à l'envahissement par le tissu conjonctif (en rouge). Ces nodules sont formés de cellules épithélioïdes (en rose) et de lymphocytes (en violet), avec dans les nodules du centre deux volumineuses cellules géantes.

N. B. — Les fibrilles figurées dans les cellules géantes l'ont été par erreur de dessin, ces cellules étant amorphes.

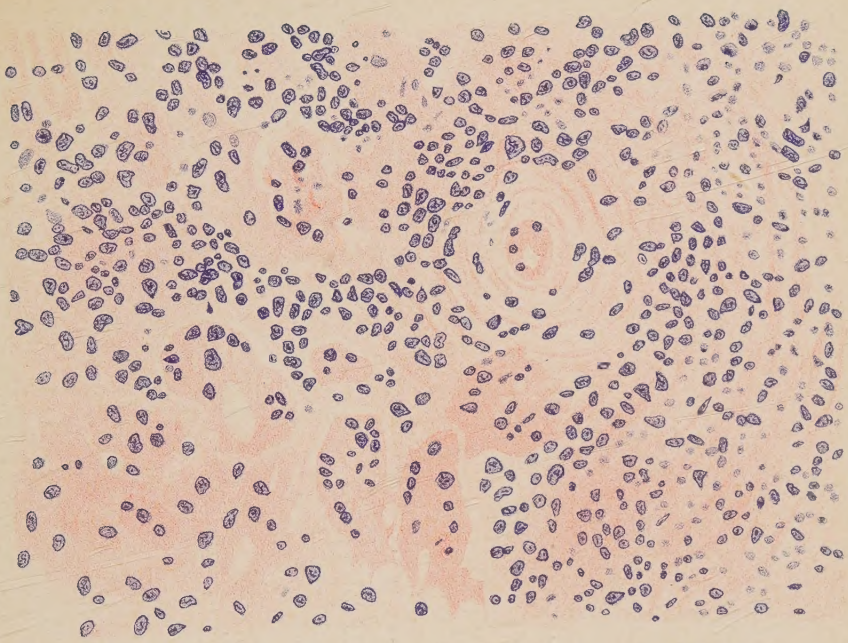
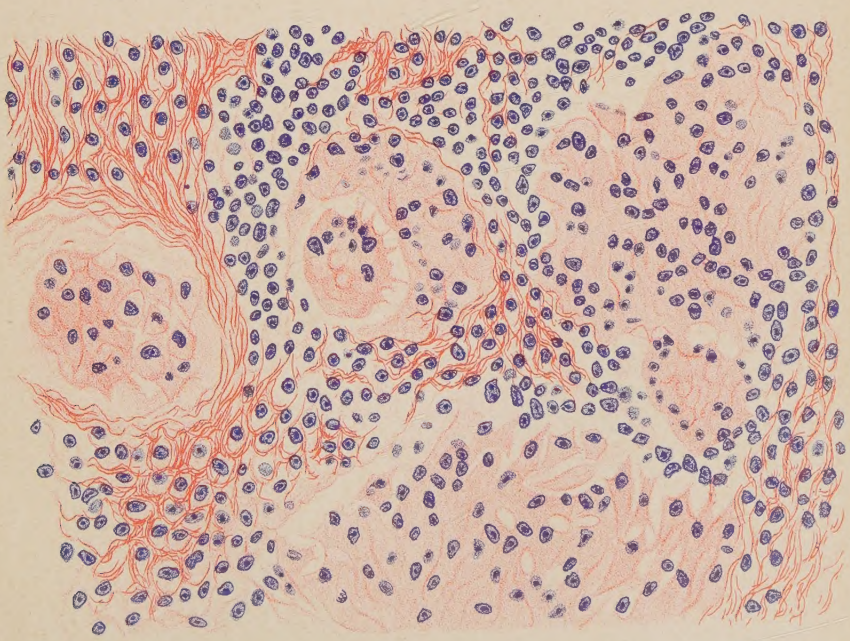


Fig. 1.

Fig. 2.



d'après Salomon.

V. Roussel, lith.

Imp. L. Lafontaine, Paris.